Aus dem Physiologischen Institut I
der Universität Düsseldorf

Direktor: N.N.

Das Verhalten segmentaler Widerstände des coronaren Gefäßsystems während reaktiver Hyperämie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Andreas Falcke

1982

LEYD.
LABLEN
MIL.

Aus dem Physiologischen Institut I
der Universität Düsseldorf

Direktor: N.N.

Das Verhalten segmentaler Widerstände des coronaren Gefäßsystems während reaktiver Hyperämie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Andreas Falcke

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0032

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Thämer

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Arnold

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	3
Methodik	6
Ergebnisse	11
Diskussion	18
Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	28

EINLEITUNG

Über den Mechanismus der metabolischen Regulation der Coronardurchblutung gibt es heute zwei verschiedene Auffassungen: Nach der einen Theorie soll überwiegend der Metabolismus der Myocardzellen für den Tonus der Coronargefäßmuskulatur verantwortlich sein (2, 6). Dabei nimmt man an, daß die glatte Gefäßmuskulatur indirekt über vasoaktive Metabolite aus dem hypoxischen Myocard beeinflußt wird. In diesem Fall soll der Coronarwiderstand hauptsächlich durch die kleinen, peripheren Anteile der Coronargefäße reguliert werden, die wegen ihrer Nachbarschaft zu den Myocardzellen von deren Metaboliten unmittelbar erreicht werden.

Nach der anderen, von Hilton und Eichholtz (32) begründeten Theorie soll eine direkte Wirkung des arteriellen Sauerstoffdruckes oder -gehaltes auf die glatte Gefäßmuskulatur bestehen. Diese direkte Wirkung eines O_2-Mangels wurde aus methodischen Gründen bisher nur an isolierten Arterien des coronaren Gefäßsystems, d.h. an dessen großkalibrigen, proximalen Anteilen nachgewiesen (9, 15, 25, 30, 36, 37).

Möglicherweise ergänzen sich beide Theorien, indem die arteriellen Segmente direkt auf einen Sauerstoffmangel reagieren, aber die arteriolären Segmente eher indirekt über den myocardialen Metabolismus reguliert werden.

Bisher haben andere Autoren den Einfluß der Hypoxie auf die Coronargefäße nur anhand des Gesamtwiderstandes eines Coronarastes untersucht (2, 6, 10, 12, 13, 19, 28). Die Coronardilatation wurde dabei hauptsächlich in den peripheren Arterien und Arteriolen vermutet.

Durch Untersuchungen mit Pharmaka (20) und mit induzierten Änderungen des Aortendruckes (60) konnte jedoch gezeigt werden, daß auch die arteriellen Anteile der Coronararterien eine wichtige Funktion bei der Regulation der Myocarddurchblutung haben. Das Verhalten der arteriellen Coronarsegmente unter hypoxischen Bedingungen wurde bisher noch nicht erfaßt. Eine arterielle

UNIV. LEIDEN MED.

Mitbeteiligung an der hypoxischen Coronardilatation wurde sogar angezweifelt (6).

Die segmentale Reaktion der Coronargefäße ist von verschiedenen Autoren untersucht worden (21, 22, 51, 61, 63). Aus methodischen Gründen wurde dabei aber nur ein kleiner proximaler Abschnitt der linken Coronararterie als arterielles Gefäßsegment definiert und dem gesamten distalen Gefäßsystem dieser Arterie gegenübergestellt. Durch diese Einteilung wurde sicher nicht das gesamte arterielle Coronarsegment erfaßt; das proximale Segment war nur mit wenigen Prozent am Gesamtwiderstand der Coronararterie beteiligt.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode angewendet, die es ermöglicht, zwischen den arteriellen und den arteriolären Segmenten der linken Coronararterie zu differenzieren. Diese Methode wurde aus dem Modell von Schulz und Lochner (53) entwickelt, wonach mit Hilfe der selektiven Embolisierung eines Coronargefäßes die Kollateraldurchblutung am Hundeherzen gemessen werden kann.

Entsprechend dem Hagen-Poiseulle'schen und dem Ohm'schen Gesetz kann der Gesamtwiderstand der Coronargefäße aus dem Verhältnis von arteriovenösem Druckgefälle und Fluß bestimmt werden. Durch die Erfassung von Druckdifferenzen innerhalb dieser Gefäßstrecke lassen sich auch segmentale Widerstände berechnen. Dazu wurde in der vorliegenden Arbeit ein peripherer Druck gemessen, der dem mittleren Druck am Abgang der Kollateralen entspricht.

Der Coronarwiderstand ist bei gleichbleibender Blutviskosität von Gefäßquerschnitt abhängig, der wiederum durch eine extravasale und eine intravasale Komponente beeinflußt wird (40). Die selektive Beurteilung der metabolischen Coronarregulation erforderte demnach, daß die übrigen Faktoren während der Messungen unverändert blieben.

Um das Verhalten coronarer Widerstände durch Beeinflussung der metabolischen Regulation zu untersuchen, wurde für die vorliegende Arbeit das Modell der reaktiven Hyperämie angewendet. Man bezeichnet damit die vorübergehende

Zunahme der Durchblutung, die nach einer temporären arteriellen Occlusion in dem betreffenden Gefäßbett beobachtet wird (5, 8, 13, 34, 38, 44, 46). Das während der Drosselung entstehende Flußdefizit wird in der hyperämischen Phase im Überschuß beglichen (44). Dieses einfache Vorgehen ist eine anerkannte Methode zur Untersuchung lokaler Gefäßregulationen.

Damit sollten im einzelnen folgende Fragen geklärt werden:

1. Reagiert das arterielle Gefäßsegment auf metabolische Einflüsse ähnlich wie das arterioläre Segment?
2. Kann ein direkter Effekt des Sauerstoffmangels auf diese Gefäßsegmente in situ nachgewiesen werden?
3. Beeinflußt die metabolische Regulation dieser Gefäßsegmente den peripheren coronaren Druck am Abgang der Kollateralen?

METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 9 mischrassigen Hunden mit einem durchschnittlichen Alter von 3 Jahren und einem mittleren Gewicht von 28 $\pm$ 4 kg durchgeführt.

Die Narkose wurde mit Pentobarbital (Inaktin^R, 10 mg/kg i.v.) eingeleitet; danach wurden Chloralose und Urethan (40 bzw. 250 mg/kg i.v.) sowie Morphin (3 mg/kg s.c.) injiziert. Nach Abschluß der operativen Präparation erhielten die Hunde Heparin in einer Dosis von anfangs 750 U/kg i.v., danach zweistündlich 430 U/kg.

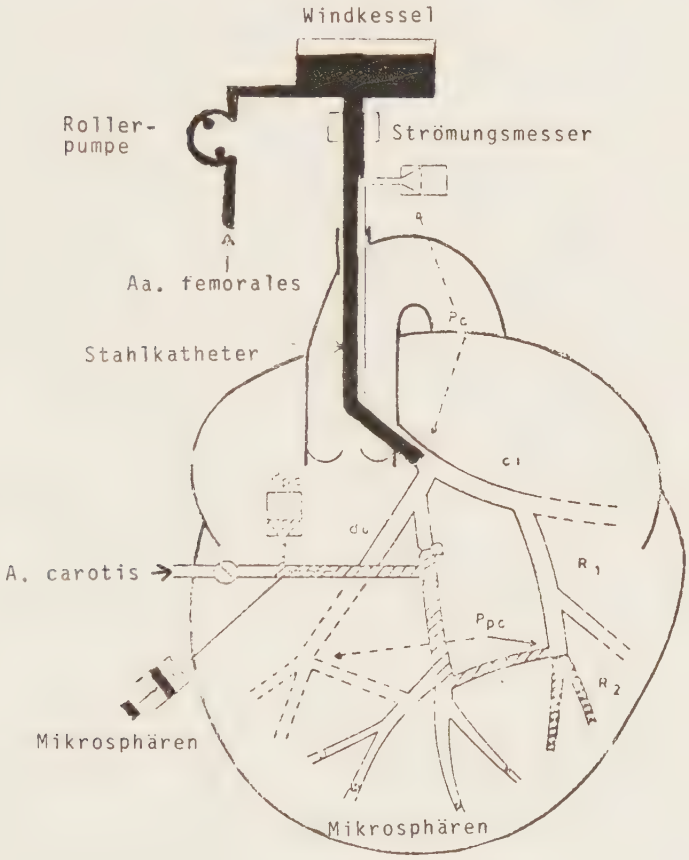
Die Hunde wurden intubiert und mittels einer Starling-Pumpe mit Raumluft beatmet, der endexspiratorische Druck wurde bei 5 cm H_2O konstant gehalten.

Nach einer linksseitigen Thorakotomie im 4. Intercostalraum wurde das Pericard eröffnet. Das Epicard wurde mit 0,9 %iger NaCl-Lösung mit einer Temperatur von 38°C vor Austrocknung geschützt. Der Ramus communis der linken Coronararterie sowie ein nach links abgehender Seitenast des Ramus descendens anterior wurden auf einer Länge von ca. 5 mm schonend freipräpariert und zunächst mit einem Faden angeschlungen. Für die spätere Kanülierung bzw. Katheterisierung wurden weiterhin folgende Gefäße freipräpariert und mit einem Faden angeschlungen: beide Aa. femorales und die rechte V. femoralis, die rechte V. jugularis externa, die rechte A. brachialis sowie beide Aa. carotes communes.

Die Versuchsanordnung ist in Abb. 1 (S.7) dargestellt.

Die linke Coronararterie wurde vollständig über ein extracorporales Kreislaufsystem durchströmt. Dazu wurde ein 30 cm langer Stahlkateter von der rechten A. carotis communis über die Aorta in den R. communis der linken Coronararterie vorgeschoben und dort eingebunden. Dieser Katheter hatte einen äußeren Durchmesser von 3,0 mm und einen Innendurchmesser von 2,7 mm. In seinem Lumen verlief seitenständig eine Kanüle mit 1,0 mm Außen- und 0,5 mm Innendurchmesser, über welche der Perfusionsdruck (P_c) an der Spitze des Stahlkatheters im R. communis mit einem

Abb. 1: Versuchsanordnung



c : Kollateralen

ci : R. circumflexus der linken Coronararterie

de : R. descendens der linken Coronararterie

R_1 : der segmentale Coronarwiderstand von der Spitze des Perfusionskatheters bis zum Abgang der Kollateralen

R_2 : der segmentale Coronarwiderstand vom Abgang der Kollateralen bis zum rechten Vorhof

P_c : coronarer Perfusionsdruck, gemessen an der Spitze des Stahlkatheters im R. communis der linken Coronararterie

P_{pc}: peripherer coronarer Druck

Druckaufnehmer (Statham P23 Db) gemessen wurde. Mit Hilfe eines Windkessels, der an die beiden Femoralarterien angeschlossen war, wurde eine druckkonstante Perfusion durchgeführt. Der Perfusionsdruck wurde auf ca. 30 mm Hg über dem Aortendruck einreguliert und mit einem elektromagnetischen Strömungsaufnehmer (Statham SP 7517) gemessen.

Der Seitenast des R. descendens anterior wurde ligiert und distal dieser Ligatur kanüliert. Durch diese Kanüle wurde der Seitenast über ein Schlauchsystem aus der linken A. carotis versorgt. Über dieses Schlauchsystem wurden Latexmikrosphären (Ø 25,7 $\pm$ 10 µm, Fa. Serva, Heidelberg, im Verhältnis 1:3 in 7%iger Gummi-arabicum-Lösung suspendiert) in den Seitenast geschwemmt und so dessen peripheres Gefäßbett embolisiert. Dabei wurde der Einstrom im Schlauchsystem mittels eines Bubble-Flowmeters kontrolliert. Sobald der antegrade Fluß Null war, wurde die Verbindung zur A. carotis unterbrochen. Ein Übertreten von Mikrosphären über Kollateralen in die umgebenden Gefäße wurde verhindert, da der Perfusionsdruck für die linke Kranzarterie über dem Aortendruck gehalten wurde.

Wurde nun das Schlauchsystem seitlich geöffnet, so floß arterielles Blut aus. Aus Abb. 1 geht hervor, daß bei geschlossenem Schlauchsystem vom Abgang der Kollateralen bis zum Druckfühler (Statham P23 Db) kein Fluß mehr stattfand. Über diese stehende Blutsäule konnte folglich der mittlere Druck am Abgang der Kollateralen (P_{pc}) gemessen werden. Wie Abb. 1 zeigt, können diese Kollateralen sowohl vom R. circumflexus als auch von proximalen Anteilen des R. descendens ausgehen.

Der Druck im Sinus coronarius wurde über einen 7F Cournand Katheter mit einem Druckaufnehmer (Statham P23 Db) gemessen.

Die Durchblutung F_c wurde auf 100 g Herzgewicht bezogen. Die Widerstände wurden in der Einheit G Pa·s·g $\cdot m^{-3}$ angegeben. (1 G Pa $\cdot$s $\cdot$g $\cdot m^{-3}$ entspricht 1,25 mm Hg $\cdot$min $\cdot$100 g $\cdot mm^{-3}$)

Zusätzlich wurden folgende Parameter gemessen: Das EKG wurde von den Extremitäten abgeleitet und auf einem Monitor wiedergegeben, um eventuell auftretende Zeichen einer

Myocardischämie und Extrasystolen zu erkennen. Der arterielle P_{O_2}, der P_{CO_2} und der pH-Wert (BMS 2 Radiometer Kopenhagen) sowie der Hämatokrit wurden halbstündlich bestimmt.

Alle Analog-Signale wurden auf einen IfD-Hybriddatenerfassungssystem (Fa. Mescher) gegeben, welches R-Zackengetriggerte Mittelwerte aus 10 Einzelmessungen ausdruckte. Parallel dazu wurden alle Meßdaten kontinuierlich mit einem 8-Kanal-Schreiber (RG 12, Fa. Beckmann) registriert.

Auf Grund dieser Versuchsanordnung konnten folgende Widerstände des Coronargefäßsystems bestimmt werden:

1. der Gesamtwiderstand R_{tot} des Versorgungsgebietes der linken Coronararterie, der sich aus dem Quotienten mittlerer Perfusionsdruck P_c zum mittleren Einstrom F_c errechnen läßt ($R_{tot} = P_c/F_c$);
2. der Widerstand R_1 der linken Coronararterie bis zum Abgang der Kollateralen als das Verhältnis der Differenz aus Perfusionsdruck P_c und peripherem coronaren Druck P_{pc} zum Einstrom F_c ($R_1 = (P_c - P_{pc})/F_c$) ;
3. der Widerstand R_2 der linken Coronararterie hinter dem Abgang der Kollateralen, der sich aus dem Quotienten peripherer coronarer Druck P_{pc} zum Einstrom F_c ergibt ($R_2 = P_{pc}/F_c$).

Der Versuchsablauf war folgender:
Die Kontrollmessungen wurden gemacht, wenn sich alle Meßgrößen im Gleichgewichtszustand befanden. Eine Occlusion wurde durch Abklemmen des Schlauches vor der Perfusionskanüle für die linke Kranzarterie ausgeführt. Die Occlusionsdauer betrug jeweils 10 - 20 s, im Mittel 14 ± 2 s. Zur Kontrolle wurden auch längerwährende Occlusionen mit bis zu 60 s Dauer vorgenommen, um Aussagen über die maximale Coronardilatation zu erhalten.

Nach Ende der Occlusion wurde der Perfusionsdruck wieder auf seinen Ausgangswert einreguliert. Die Messungen während der reaktiven Hyperämie wurden somit nicht durch barogene Einflüsse des Perfusionsdruckes auf den Gefäßtonus gestört. Auch die Parameter der extravasalen Komponente des Coronarwiderstandes, der linksventrikuläre

systolische und enddiastolische Druck, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Herzfrequenz, mußten für die Messungen wieder auf ihren Ausgangswert zurückgekehrt sein.

Die statistische Auswertung umfaßte die Bildung von Mittelwerten und Standardabweichungen. Für die Widerstandsänderungen während der reaktiven Hyperämie wurden Regressionsgleichungen ermittelt. Mittelwerte wurden mit dem t-Test miteinander verglichen.

ERGEBNISSE

Die Versuche erfolgten an 21 Hunden. Dabei starben 5 Hunde nach der Mikroembolisation. Bei weiteren 7 Hunden war eine Kanülierung der linken Coronararterie unmöglich, weil der R. communis entweder zu kurz war, oder weil der R. circumflexus und der R. descendens getrennt voneinander aus der Aorta entsprangen.

An 9 Hunden wurde insgesamt 21 mal die Perfusionskanüle der linken Coronararterie für 10 - 20 s, im Mittel 14 $\pm$ 2 s occludiert und die coronare Regulation während reaktiver Hyperämie untersucht.

Insgesamt ergaben sich in der Zeit von 10 - 90 s nach Ende der Occlusion 33 Meßpunkte, wo die metabolische Coronarregulation selektiv untersucht werden konnte, da alle Parameter der extravasalen Komponente des Coronarwiderstandes und der Perfusionsdruck wieder ihrem Ausgangswert entsprachen.

Die Meßpunkte wurden zwei Phasen der reaktiven Hyperämie zugeordnet. Zur einen gehören diejenige Messungen, wo zum ersten Mal die obengenannten Kriterien erfüllt waren. Dies war bei 17 reaktiven Hyperämien 10 bis 40 s nach Occlusionsende der Fall. Dieser Zeitraum wird im folgenden als Frühphase bezeichnet.

Weitere 16 Meßpunkte lagen in der Zeit zwischen 40 und 90 s nach Occlusionsende, welche im folgenden als Spätphase bezeichnet wird.

Danach waren die Coronarwiderstände nicht mehr signifikant verändert.

In den Abbildungn 2 bis 4 (Seite 12 und 13) sind die Widerstände in Prozent des Ausgangswertes angegeben, da die Ausgangswerte eine große Streuung hatten.

Es wurden einheitlich logarithmische Regressionsgleichungen gewählt, nachdem lineare Regressionen für die Widerstände R_{tot} und R_2 schlechtere Korrelationskoeffizienten aufwiesen.

Der Gesamtwiderstand R_{tot} und die beiden Teilwiderstände R_1 und R_2 hatten nach Ende der Occlusion in jedem Fall abgenommen.

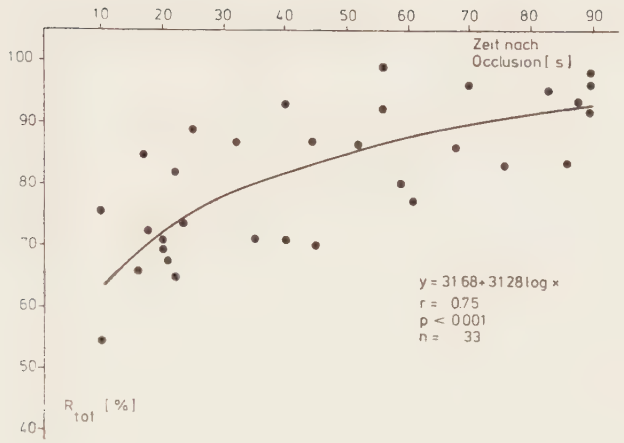


Abb. 2 : Prozentuale Änderungen des Gesamtwiderstandes R_{tot} der linken Coronararterie während reaktiver Hyperämie (Ausgangswert = 100 %).

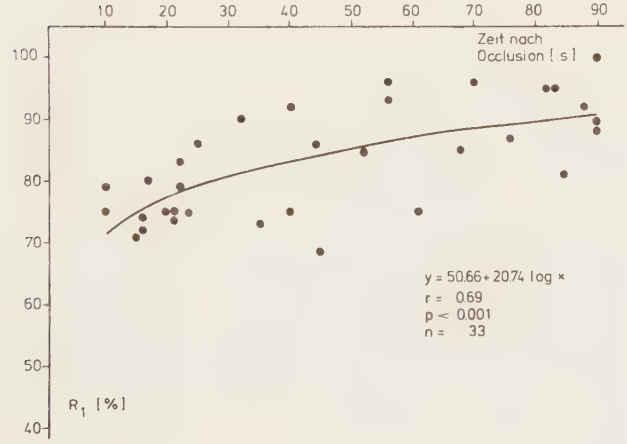


Abb. 3 : Prozentuale Änderungen des vorwiegend arteriellen Widerstandes R_1 der linken Coronarartie während reaktiver Hyperämie (Ausgangswert =100 %).

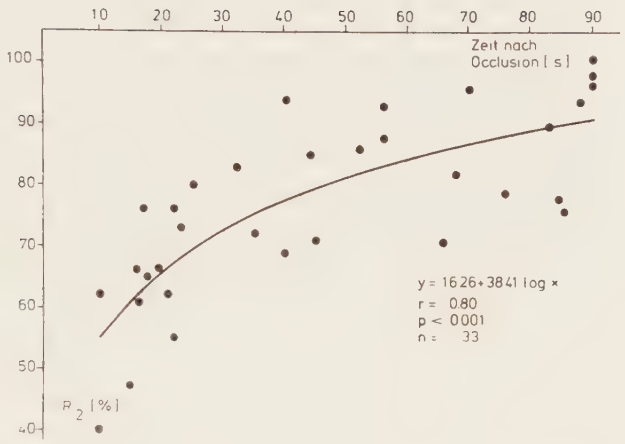


Abb. 4 : Prozentuale Änderungen des vorwiegend arteriolären Widerstandes R_2 der linken Coronararterie während reaktiver Hyperämie (Ausgangswert =100%).

Während des untersuchten Zeitraums der reaktiven Hyperämie war eine maximale Abnahme des Gesamtwiderstandes R_{tot} auf 54 % des Ausgangswertes zu beobachten, die Teilwiderstände R_1 und R_2 waren maximal auf 68% bzw. 41 % gesunken.

Die Regressionskurven zeigen den nichtlinearen Verlauf der Widerstandsänderungen während der reaktiven Hyperämie. 90 s nach Occlusion erreichte der Gesamtwiderstand R_{tot} 91 % des Ausgangswertes, ebenso lagen die Teilwiderstände R_1 und R_2 bei 90 bzw. 91 % ihres Ausgangswertes.

n = 17	LVP mmHg	LVEDP mmHg	dP/dt_{max} mmHg/s	Frequenz min^{-1}	R_{tot}	R_1	R_2	$\bar{P}_{pc}$ mmHg
					Pa · s · g · m-3			
Kontrolle $s\bar{x}$	100 ± 3	4.8 ± 1.2	2210 ± 160	107 ± 7	0.91 ±0.08	0.38 ±0.03	0.51 ± 0.06	59 ± 4
Messwert $s\bar{x}$	98 ± 3	5.2 ±1.5	2196 ± 150	108 ± 8	0.65 ± 0.06	0.31 ±0.03	0.34 ± 0.03	55 ± 4
Δ % $s\bar{x}$	—	—	—	—	27 ± 3	19 ± 3	32 ± 3	7 ± 2
p <	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.01	0.01	0.01	0.01

Tabelle 1: Frühphase der reaktiven Hyperämie, Änderungen der Meßgrößen:
LVP = systolischer Druck im linken Ventrikel
LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck
dP/dt_{max} = maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
P_{pc} = peripherer coronarer Perfusionsdruck und der coronaren Widerstände R_{tot}, R_1 und R_2.
Es sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen ($s\bar{x}$), sowie die mittleren Änderungen ($\bar{x}$) in Prozent angegeben.

In Tabelle 1 sind einige Parameter der extravasalen Komponente des Coronarwiderstandes in ihrem Verhalten während der Frühphase der reaktiven Hyperämie den Änderungen der coronaren Widerstände und des peripheren Perfusionsdruckes gegenübergestellt. In der Zeit zwischen 10 und 40 s nach Occlusion hatten der systolische und enddiastolische linksventrikuläre Druck, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Herzfrequenz ihren Ausgangswert wieder erreicht bzw. unterschieden sich nicht mehr signifikant davon.

Der Gesamtwiderstand R_{tot} war in der Frühphase um 27% gesunken. Dabei nahmen der vorwiegend arterielle Widerstand R_1 um 19 %, der vorwiegend arterioläre Widerstand

R_2 um 32 % ab. Der periphere Perfusionsdruck P_{pc} hatte bei konstantem proximalen Perfusionsdruck P_c signifikant um 7 % abgenommen.

Abbildung 5 (Seite 16) zeigt das Verhalten der Teilwiderstände R_1 und R_2 im Bezug auf den Gesamtwiderstand R_{tot} während der Frühphase. Der Gesamtwiderstand R_{tot} lag in dieser Phase zwischen 54 und 95 % des Ausgangswertes. Der vorwiegend arterielle Widerstand R_1 war auf 68 - 94 % seines Ausgangswertes gesunken, der vorwiegend arterioläre Widerstand R_2 auf 41 - 93 % seines Ausgangswertes.

Die Steigung der Regressionsgeraden für den Teilwiderstand R_2 ist um den Faktor 1,9 verschieden von derjenigen für den Teilwiderstand R_1.

Auch in der Spätphase der reaktiven Hyperämie, d.h. 40 - 90 s nach Occlusion (Tabelle 2, Seite 17), unterschieden sich der systolische und der enddiastolische linksventrikuläre Druck, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Herzfrequenz nicht signifikant von ihren Ausgangswerten.

Der Gesamtwiderstand lag 11 % unter dem Ausgangswert. Der Teilwiderstand R_1 lag 11 %, der Teilwiderstand R_2 13 % unter dem Ausgangswert. Diese beiden Werte unterschieden sich nicht mehr signifikant.

Der mittlere periphere coronare Druck hatte in der Spätphase wieder seinen Ausgangswert erreicht.

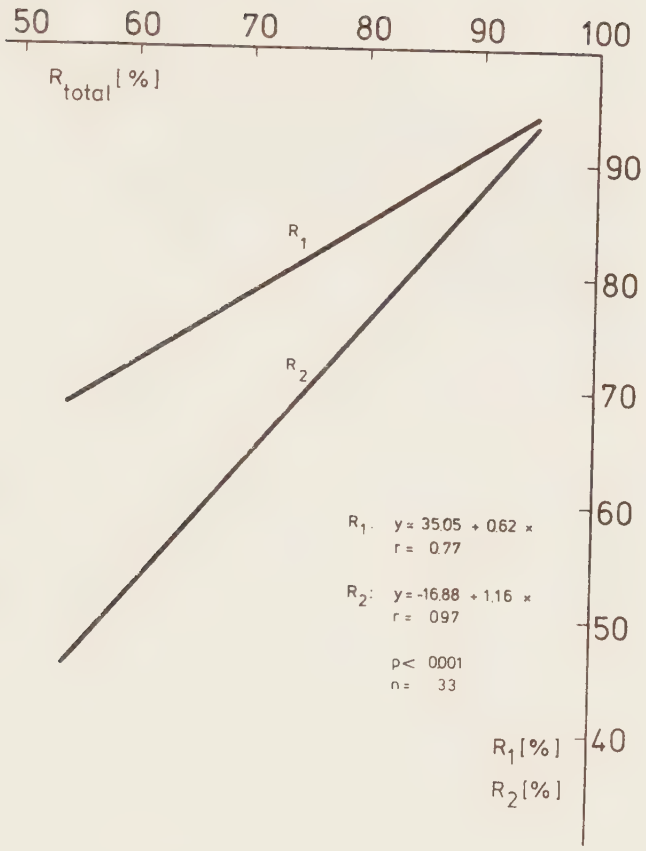


Abbildung 5 : Verhalten des vorwiegend arteriellen Widerstandes R_1 und des vorwiegend arteriolären Widerstandes R_2, aufgetragen gegen die Änderungen des Gesamtwiderstandes R_{tot} während der Frühphase der reaktiven Hyperämie , d.h. 10 - 40 s nach Occlusion. Die Widerstandsänderungen sind in Prozent angegeben, der Ausgangswert entspricht 100%.

n = 16	LVP	LVEDP	dP/dt_{max}	Frequenz	R_{tot}	R_1	R_2	P_{pc}
	mmHg	mmHg	mmHg/s	min^{-1}	$Pa \cdot s \cdot g \cdot m^{-3}$			mmHg
Kontrolle s $\bar{x}$	101 ± 3	36 ± 14	2340 ± 160	115 ± 6	0.91 ±0.08	0.42 ±0.03	0.48 ± 0.05	58 ± 5
Messwert s $\bar{x}$	102 ± 3	34 ± 14	2440 ± 160	118 ± 6	0.80 ± 0.06	0.38 ±0.03	0.41 ± 0.04	57 ± 5
Δ % s $\bar{x}$	—	—	—	—	11 ± 2	11 ± 2	13 ± 2	—
p <	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.01	0.01	0.01	n.s.

Tabelle 2 : Spätphase der reaktiven Hyperämie, Verhalten der Meßgrößen: LVP = systolischer Druck im linken Ventrikel; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck; dP/dt_{max} = maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit; P_{pc} = peripherer coronarer Perfusionsdruck; der Gesamtwiderstand R_{tot} und die Teilwiderstände R_1 und R_2. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren prozentualen Änderungen.

DISKUSSION

Die Bestimmung segmentaler coronarer Widerstände erfordert die Messung eines peripheren coronaren Druckes P_{pc}. So kann aus der Druckdifferenz zwischen proximalem coronaren Druck P_c und peripheren coronaren Druck P_{pc} und aus der Durchblutung F_c der Widerstand R_1 des proximalen coronaren Gefäßabschnittes berechnet werden. Der distale Widerstand R_2 errechnet sich aus dem peripheren coronaren Druck P_{pc} und dem Fluß F_c. Der Druck im rechten Vorhof als distaler Druck kann vernachlässigt werden, da er bei Hunden unter den angegebenen Versuchsbedingungen sehr niedrig ist und nahezu konstant bleibt, wie andere Studien bestätigten (21, 60, 61).

Andere Autoren (39, 54) hatten einen mittleren peripheren coronaren Druck bestimmt, indem sie in einen kleinen Coronarast eine nach proximal gerichtete Kanüle einführten. Der auf diese Weise gemessene P_{pc} betrug 95% (39) bzw. 98% (54) des Aortendruckes, d.h. der Widerstand des proximalen Gefäßsegmentes hatte nur einen Anteil von 5% bzw. 2% am Gesamtwiderstand der Coronararterie. So ein kleiner Teilwiderstand kann nur geringfügig an der Coronarregulation beteiligt sein, es sei denn, daß er durch Stenosen pathologisch erhöht ist(3, 4).

In der vorliegenden Arbeit wurde der periphere coronare Perfusionsdruck P_{pc} mit der Methode der selektiven Embolisation eines Coronarastes nach Schulz und Lochner (53) gemessen. Sie ermöglicht es, über eine stehende Blutsäule im Kollateralbett einen peripheren coronaren Druck P_{pc} zu messen, der bis zu 70 mm Hg unter dem proximalen Perfusionsdruck P_c liegt. Berechnungen haben gezeigt (55), daß dieser Druck dem mittleren Druck am Abgang aller Kollateralen aus den Coronargefäßen entsprechen dürfte.

Der Widerstand der Coronararterien bis zum Abgang der Kollateralen beträgt nach früheren Untersuchungen (16) normalerweise etwa 20-50%. Das anatomische Korrelat dieses "präkollateralen" Widerstandes ist bis heute noch nicht sicher geklärt. Man geht jedoch davon aus, daß die Arterio-

len einen Durchmesser von 20 µm haben, und, soweit Untersuchungen zu Spontankollateralen vorliegen, diese einen Durchmesser von etwa 40 - 250 µm haben (14, 49, 50, 53). Es ist daher anzunehmen, daß der Widerstand der Gefäße hinter dem Abgang der Kollateralen hauptsächlich durch Arteriolen bedingt ist, wogegen die "präkollateralen" Gefäße Arterien einschließlich kleiner Terminalarterien darstellen (24, 26, 50).

Nach dem von Schulz und Lochner entwickelten Modell blieb die direkte Versorgung der linken Coronararterie aus der Aorta bestehen; der in der Aorta gemessene Druck war der proximale Perfusionsdruck. Dies bedeutete, daß der proximale Perfusionsdruck von der Herzleistung und ihren Änderungen abhängig war. Für die Untersuchung der metabolischen Regulation der Coronardurchblutung mußten aber Änderungen des proximalen Perfusionsdruckes ausgeschlossen werden. Dazu war die Perfusion über eine Kanüle mit konstantem Druck erforderlich. In der vorliegenden Arbeit wurde der R. communis der linken Kranzarterie über ein Windkesselsystem mit einem Stahlkatheter perfundiert. Wäre nur ein Teilgebiet, z.B. der R. circumflexus kanüliert und perfundiert worden, dann wäre das übrige Versorgungsgebiet der linken Coronararterie vom Aortendruck und dem Blutstrom durch den R. communis abhängig gewesen. Dies hätte den Nachteil gehabt, daß in den Kollateralen aus diesem Gebiet nicht die gleichen Perfusionsbedingungen wie in den Kollateralen aus dem R. circumflexus geherrscht hätten.

Auch zwischen der rechten Coronararterie und dem Infarktgebiet könnten Kollateralen vorhanden gewesen sein. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit nicht mehr, wie bei Schulz (53), der R. descendens kanüliert, sondern ein kleiner linksabgehender Ast des R. descendens (Abbildung 1). Damit war zum einen das Infarktgebiet von der rechten Coronararterie weiter entfernt, zum anderen blieb der artefizielle Infarkt auf einen kleineren Bezirk beschränkt. Um ganz sicher zu gehen, wurden in 4 Vorversuchen nicht nur die linke, sondern auch die rechte Coronararterie kanü-

liert und aus demselben Windkesselsystem versorgt. Wenn die rechte Coronararterie mit dem Infarktgebiet über Kollateralen in Verbindung gestanden hätte, dann hätte bei einer Drosselung der rechten Coronararterie der Kollateralfluß abnehmen müssen. Die Vorversuche ergaben aber, daß der Kollateralfluß während der Occlusion der rechten Coronararterie nicht abnahm. Umgekehrt führten Probeocclusionen der linken Coronararterie dazu, daß der Kollateralfluß Null war. Diese Befunde erlaubten es, auf die methodisch aufwendige Kanülierung der rechten Coronararterie zu verzichten, vorausgesetzt, daß man sich vergewisserte, daß der Kollateralfluß in jedem Versuch während der Occlusion ausblieb, und der proximale Perfusionsdruck immer über dem Aortendruck lag.

Es ist bekannt, daß bei einem Infarkt auch in den benachbarten, nichtoccludierten Bezirken funktionelle Störungen auftreten können (42, 62). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter der Herzleistung blieben unverändert, und der coronare Gesamtwiderstand - und damit der metabolische Einfluß - kehrte nach der Mikroembolisation wieder auf seinen Ausgangswert zurück. Der Infarktbereich betrug nur 2 - 8 % (im Mittel 4%) des Herzgewichtes.

Des weiteren kann schon die Kanülierung von Coronargefäßen zu einer überschießenden Widerstandsabnahme führen, wie es wiederholt von anderen Autoren beobachtet wurde (7, 11, 22, 35, 43, 58, 59). Brown (11) vermutete, daß Mechanorezeptoren durch die Kanülierung gereizt würden, nach Feigl (22) sollte die vagale Innervation der Coronararterien dafür verantwortlich sein; am ehesten vorstellbar scheint jedoch die Beeinträchtigung der sympathischen Innervation durch das Kanülieren und Ligieren der Coronargefäße.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurden Widerstandserniedrigungen nach Kanülierung beobachtet.

Die Coronargefäße waren aber nicht so stark vorgeschädigt, daß sie sich nur noch druckpassiv verhalten konnten, denn während der reaktiven Hyperämie kam es zu sig-

nifikanten Widerstandsänderungen. Wenn anschließend für andere Untersuchungen intracoronar Cyanid in einer Dosis gegeben wurde, die nur die Coronargefäße, aber nicht die Myocardzellen in einen hypoxischen Zustand bringen sollte, konnte immer noch eine deutliche Regulationsfähigkeit beobachtet werden (23).

Von allen Faktoren, die intra- und extravasal die Myocarddurchblutung bestimmen, wird heute allgemein der metabolischen Komponente die zentrale Rolle zuerkannt (40). Die aus den Myocardzellen freigesetzten Metabolite sollen eine vasoaktive Wirkung besitzen, d.h. das Myocard reguliert die Coronardurchblutung auf indirektem Weg über seine Metabolite. Die biochemischen Abläufe sind dabei noch nicht ausreichend geklärt. Als Metabolite, die im minderdurchbluteten Herzen vermehrt anfallen und eine coronare Vasodilatation auslösen können, werden folgende Substanzen diskutiert, die hier nur aufgezählt werden können: Adenosin, Laktat, Pyruvat, CO_2; auch durch Kinine, Histamine, Serotonin und Prostaglandine werden die Coronargefäße dilatiert.

Diese Vorgänge sind eng an das Verhältnis von Angebot und Bedarf an zugeführten energiereichen Substraten gekoppelt. Für die myocardiale Energiegewinnung ist nach verbreiteter Ansicht der Sauerstoffpartialdruck von entscheidender Bedeutung.

Ein Sauerstoffmangel im arteriellen Blut soll aber darüberhinaus auch direkt zu einer Dilatation der Coronargefäße führen, wie Hilton und Eichholtz (32) und später Allela (1) vermuteten. Danach kommt es zu einer Coronardilatation, wenn die arterielle Sauerstoffsättigung im physiologischen Bereich um wenige Prozent gesenkt wird. Dieser Effekt soll zwar laut Gregg (28) in situ nicht darstellbar und laut Bretschneider (10) und Case (12) überhaupt nicht vorhanden sein. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß sich bei deren Untersuchungen die Herzleistung erheblich änderte, und die direkte Wirkung der Sauerstoffabnahme somit durch die extravasale Komponente des Coronarwiderstandes maskiert wurde. Immerhin konnten neuere

Untersuchungen an Zellen der glatten Gefäßmuskulatur und an isolierten Coronargefäßen die Wirkung der Hypoxie nachweisen (9, 15, 25, 29, 30, 36, 37). Die Existenz sauerstoffmangelempfindlicher Rezeptoren in den Coronargefäßen konnte bis heute noch nicht bewiesen werden.

Nach den Untersuchungen von Droogmans-Casteels (18) und Johansson (37) sollen die Zellen der glatten Gefäßmuskulatur grundsätzlich auf Änderungen des Sauerstoffgehaltes und des Sauerstoffpartialdruckes empfindlicher reagieren als die des Myocards und der Skelettmuskulatur. Man erklärt dies mit der geringeren Kapazität ihrer Energiespeicher und der niedrigeren Mitochondrienzahl (9, 15, 31, 37, 56).

Die reaktive Hyperämie stellt eine lokale metabolische Regulation der Myocarddurchblutung dar, welche zur Untersuchung der coronaren Widerstände benutzt wird. Für die vorliegende Arbeit wurde die Dauer der arteriellen Drosselung nach folgenden Gesichtspunkten gewählt: grundsätzlich kommt es nach jeder Occlusion von der Dauer eines einzigen Herzzyklus bis zur Dauer von mehreren Stunden zu einer meßbaren Mehrdurchblutung (27). Eine zu lange Occlusionsdauer hätte aber die Herzleistung und damit die extravasale Komponente des Coronarwiderstandes verändert (33, 40, 47, 48, 52). Andererseits ist es bei Occlusionen von nur wenigen Sekunden Dauer fraglich, ob die Mehrdurchblutung tatsächlich schon durch den gesteigerten Anfall myocardialer Metabolite hervorgerufen wird, da zunächst die myocardialen Energiereserven ausgeschöpft werden können (10, 17, 40). Eine maximale Coronardilatation wird mit Occlusionen von etwa 10 bis 30 s Dauer erreicht, längere Occlusionen beeinflussen nur noch die Dauer der reaktiven Hyperämie (45).

Die für die vorliegende Arbeit gewählte Occlusionsdauer von 14 ± 2 s war lang genug, um eine Veränderung der Herzleistung herbeizuführen; die Parameter der Herzleistung, d.h. systolischer und enddiastolischer linksventrikulärer Druck, maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und Herzfre-

quenz erreichten aber schon nach 10 s wieder ihren Ausgangswert. So konnte die metabolische Regulation unbeeinflußt von der extravasalen Komponente des Coronarwiderstandes während der reaktiven Hyperämie untersucht werden.

Der Perfusionsdruck P_c der linken Coronararterie wurde so eingeregelt, daß er während der Messungen seinem Ausgangswert entsprach. Dies dürfte zwangsläufig einen Einfluß auf den Verlauf der reaktiven Hyperämie gehabt haben.

Wenn auch alle reaktiven Hyperämien der vorliegenden Untersuchung den typischen Verlauf zeigten, sind sie daher doch nur bedingt mit denjenigen anderer Studien vergleichbar.

Der beobachtete Zeitraum der reaktiven Hyperämie betrug 90 s. Wie auch andere Autoren feststellten, war nach dieser Zeit bei gleicher Occlusionsdauer der coronare Blutfluß nur noch unwesentlich über seinen Ausgangswert erhöht (13, 27, 44, 45). Der Vergleich der beiden coronaren Teilwiderstände R_1 und R_2 legte eine Unterteilung der hyperämischen Phase in zwei Abschnitte nahe. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verhalten sich die Teilwiderstände R_1 und R_2 in der Frühphase der reaktiven Hyperämie signifikant unterschiedlich. In der Spätphase ist dieser Unterschied nicht mehr vorhanden.

Die Abnahme des vorwiegend arteriolären Widerstandes in der Frühphase um $32 \pm 3\%$ ist wohl vor allem der Wirkung vasoaktiver Metabolite des Myocards zuzuschreiben. Dazu steht auch nicht im Widerspruch, daß die Messungen erst beginnen konnten, wenn sich die Parameter der Herzleistung, demnach auch der myocardiale Stoffwechsel normalisiert hatten. Denn die vasoaktiven Metabolite sollen eine prolongierte Wirkung besitzen, welche mit der Reaktionsdauer der Metabolite sowie der Latenz bis zu ihrer vollständigen Inaktivierung oder Ausschwemmung erklärt wird (6, 57).

Für das Verhalten des vorwiegend arteriellen Widerstandes R_1 dürften die Metabolite nur eine geringe Rolle spielen. Eine Rezirkulation myocardialer Metabolite konnte bis zum Ende der Spätphase nicht das arterielle Segment

der linken Kranzarterie erreicht haben, denn dazu hätte nach der Lungenpassage das gesamte extracorporale Perfusionssystem überwunden werden müssen, hinzu käme die starke Verdünnung der Metabolite. Außerdem wurde in keinem Fall eine erneute, zusätzliche Widerstandsabnahme als Ausdruck der Rezirkulation beobachtet.

Auch die myogene Autoregulation kann nicht die Ursache für die Abnahme des Widerstandes R_1 gewesen sein, denn der Perfusionsdruck P_c entsprach bei den Messungen dem Ausgangswert.

Die beobachtete Coronardilatation könnte aber direkt durch den Substratmangel im arteriellen Blut, also vor allem durch die Hypoxie verursacht worden sein.

Der arterioläre Widerstand R_2 dürfte allein schon wegen der insgesamt größeren Muskelmasse und des größeren Gesamtwiderstandes der Arteriolen nach einer temporären Occlusion stärker abnehmen als der Widerstand R_1 der grösseren Arterien. Allerdings käme hier noch die indirekt durch das Myocard über seine Metabolite ausgelöste Wirkung hinzu. Dafür spricht die stärkere Widerstandsabnahme im arteriolären Segment gegenüber derjenigen im arteriellen Segment während der Frühphase. Danach unterscheiden sich die coronaren Teilwiderstände R_1 und R_2 in der Spätphase möglicherweise deswegen nicht mehr, weil dann die Wirkung der myocardial-metabolischen Einflüsse nachgelassen hat. Die Dilatation beider Gefäßsegmente in der Spätphase dürfte durch die Hypoxie der glatten Gefäßmuskulatur verursacht worden sein.

Für diese Vermutungen sprechen die Untersuchungen von Gurevich (29), daß eine Hypoxie der glatten Gefäßmuskelzellen in vitro zu einer Relaxation führt, selbst wenn die Badlösung wieder normal oxygeniert wird. Diese Ergebnisse können durch die hier vorliegenden Befunde nur bedingt bestätigt werden; dazu haben die Werte für den arteriellen Widerstand R_1 eine zu hohe Streuung ($r = 0{,}69$).

Hier können nun die Befunde von Fuchs (23) eine Erklärung geben, der die segmentale Coronarregulation nach intracoronarer Cyanid-Intoxikation untersuchte. Bei einer

Dosis von 14 µmol/l x min blieben die Herzleistung und die extravasale Komponente wie auch der Sauerstoffverbrauch unverändert. Eine Wirkung der durch Cyanid induzierten Hypoxie auf das Myocard scheint deshalb nahezu bedeutungslos gewesen zu sein. Der coronare Gesamtwiderstand R_{tot} nahm im Mittel um 40% ab, die Teilwiderstände R_1 und R_2 nahmen um 40 $\pm$ 9% bzw. um 42 $\pm$ 8% ab. Diese Mittelwerte der Abnahmen der beiden Teilwiderstände unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Wirkung der Cyanid-Infusion trat nach wenigen Sekunden ein, sodaß sie sich nicht mit einer myocardialen Hypoxie erklären läßt, denn das Myocard konnte noch für etwa 7 s von seinen Energiereserven zehren (40). So muß die gleichgroße Widerstandsabnahme des arteriellen und des arteriolären Segments auf eine direkte Wirkung an den Gefäßen zurückgeführt werden.

Diese Befunde entsprechen denjenigen in der Spätphase der reaktiven Hyperämie. Andererseits beweist die stärkere Abnahme des vorwiegend arteriolären Widerstandes R_2 in der Frühphase nur, daß die direkte Wirkung des Substratmangels durch die indirekte Wirkung der myocardialen Metabolite überdeckt wurde.

Es muß offen bleiben, ob nicht noch andere Mechanismen, die durch eine Occlusion ausgelöst werden, an den Widerstandsabnahmen beteiligt sind. Zumindest waren sie nicht durch die Beobachtung der Paramater der extravasalen Komponente wie auch der Blutgaswerte zu objektivieren.

Wie durch Ertl (20) nachgewiesen werden konnte, bestimmen die beiden segmentalen Coronarwiderstände R_1 und R_2 den peripheren coronaren Druck P_{pc}, von dem die Kollateraldurchblutung abhängt. Entscheidend ist dabei das Verhältnis der beiden Teilwiderstände zueinander. Bleibt dieses Verhältnis gleich, wie in der Spätphase der reaktiven Hyperämie, und hat sich der proximale Perfusionsdruck P_c nicht geändert, dann bleibt der periphere Perfusionsdruck P_{pc} unbeeinflußt.

In der Frühphase der reaktiven Hyperämie war der periphere coronare Perfusionsdruck P_{pc} signifikant gesunken

(s. Tabelle 1 auf S. 14), denn der Widerstand des arteriolären Coronarsegmentes R_2 hatte im Verhältnis zum vorwiegend arteriellen Widerstand R_1 signifikant mehr abgenommen. In dem hier angewendeten Modell blieb dies für die Kollateraldurchblutung ohne Folgen, da der gesamte Versorgungsbereich der linken Coronararterie mit demselben Druck perfundiert wurde. Unter normalen Bedingungen würde aber eine Erniedrigung des peripheren coronaren Druckes P_{pc} zu einer regionalen Umverteilung der Myocarddurchblutung führen, die mit dem pharmakologischen Steal-Phänomen vergleichbar wäre.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die metabolische Regulation coronarer Gefäßsegmente am narkotisierten Hund mit dem Modell der reaktiven Hyperämie untersucht.

Mit der Methode der selektiven Embolisierung des peripheren Versorgungsgebietes einer Coronararterie war es möglich, über die stehende Blutsäule im Kollateralbett einen mittleren peripheren Druck am Abgang aller Kollateralen zu bestimmen. Damit konnten die Widerstände des vorwiegend arteriellen Coronarsegmente R_1 und des vorwiegend arteriolären Segmentes R_2 untersucht werden. Zur selektiven Untersuchung der metabolischen Regulation mußten die übrigen Faktoren der Coronarregulation - die extravasale Komponente und der coronare Perfusionsdruck - ihren Ausgangswerten entsprechen.

Beide Gefäßabschnitte nahmen an der metabolischen Regulation während reaktiver Hyperämie teil.

In der Frühphase der reaktiven Hyperämie (10 - 40 s nach Occlusion) nahmen die segmentalen Coronarwiderstände R_1 und R_2 um 19 % bzw. um 32 % ab. In der Spätphase (40 - 90 s) verhielten sich die beiden coronaren Teilwiderstände nicht mehr signifikant unterschiedlich voneinander, zeigten aber gegenüber ihren Ausgangswerten noch eine deutliche Abnahme: der Widerstand R_1 lag 11 %, der Widerstand R_2 lag 13 % unter dem Ausgangswert.

Die Coronarsegmente reagierten auf die Drosselung der Perfusion einerseits direkt mit einer Widerstandsabnahme, außerdem wurde vor allem der arteriolare Widerstand R_2 indirekt durch die Metabolite des ischämischen Myocards gesenkt. Durch die stärkere Widerstandsabnahme im arteriolären Coronarsegment fiel der periphere coronare Druck ab, dadurch wäre die Myocarddurchblutung im Sinne des Steal-Phänomens umverteilt worden, wenn nicht wie bei der vorliegenden Arbeit für das gesamte Versorgungsgebiet der linken Kranzarterie dieselben Perfusionsverhältnisse geherrscht hätten.

Eine Minderversorgung, die allein die coronare Gefäßmuskulatur betrifft, aber nicht die Myocardzellen, scheint dagegen den peripheren coronaren Druck nicht zu verändern.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Allela, A.: Arterielle Sauerstoffsättigung und Coronardurchblutung. Pflügers Arch. 259, 422-435 (1954)

2. Bache, R.J., Cobb, F.R., Greenfield, J.C.: Effects of Increased Myocardial Oxygen Consumption on Coronary Reactive Hyperemia in the Awake Dog, Circ. Res. 33, 588-596 (1973)

3. Bassenge, E.: Direct autonomic control of the coronary system (abstr.) Pflügers Arch. Suppl. to Vol. 373, R 6 (1978)

4. Bassenge, E., J. Holtz, H. Kinadeter, A. Kolin: Konstriktionen großer Koronararterien bei hormonaler und nervöser Stimulation (abstr.) Z. Kardiol. 68, 266 (1979)

5. Berne, R.M.: Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. Am. J. Physiol 204 (2) 317-322 (1963)

6. Berne, R.M.: Metabolic Regulation of Blood Flow. in: Johnson, P.C.: Autoregulation of Blood Flow. The American Heart Association Inc. New York (1964)

7. Berne, R.M., H. DeGeest, M.N. Levy: Influence of the cardiac nerves on coronary resistance. Am. J. Physiol. 208, 736-769 (1965)

8. Bittar, N., T.J. Pauly: Myocardial reactive hyperemia responses in the dog after aminophylline and lidoflazine. Am. J. Physiol. 220 (3) 812-815 (1971)

9. Bohr, D.F., M. Sitrin: Regulation of Vascular Smooth Muscle Contraction, Circ. Res. Suppl. II to Vols. XXVI and XXVII 83-90 (1970)

10. Bretschneider, H.J.: Über den Mechanismus der hypoxischen Coronarerweiterung. In: Probleme der Koronardurchblutung. Bad Oeynhauser Gespräche II, 44-83 (1958)

11. Brown, A.M.: Mechanoreceptors in or near the coronary arteries. J. Physiol. 177, 203-214 (1965)

12. Case, R.B., E. Berglund, S.J. Sarnoff: Ventricular Function VII. Changes in Coronary Resistance and Ventricular Function Resulting from acutely Induced Anemia and the Effect Thereon of Coronary Stenosis. Am.J.Med. Vol. 18 397-405 (1955)

13. Coffman, J.D., D.E. Gregg: Reactive hyperemia characteristics of the myocardium. Am. J. Physiol. 199(6) 1143-1149 (1960)

14. Coulson, R.L., J. Grayson, M. Irvine: Observations on coronary collateral communications and the control of flow in the coronary circulation of the dog. J. Physiol. (Lond.) 208, 563 (1970)

15. Detar, R., D.F. Bohr: Oxygen and vascular smooth muscle contraction. Am. J. Physiol. 214(2) 241-244 (1968)

16. Diemer, H.P., J. Wichmann, W. Lochner: Coronary collateral flow: effect of drugs and perfusion pressure. Basic. Res. Cardiol. 72, 332-343 (1977)

17. Driscol, E.E., T.W. Moir, R.W. Eckstein: Vascular effects of changes in perfusion pressure in the nonischemic and ischemic heart. Circ. Res., Suppl.I to Vols. XIV and XV, 94-102 (1964)

18. Droogmans, G., R. Casteels: Membrane Potential and Ion Transport in Smooth Muscle Cells. In: Physiology of Smooth Muscle, ed. E. Bülbring, M.F. Shuba, Raven Press New York, S.11-18 (1976)

19. Eikens, E., D.E.L. Wilcken: Reactive Hyperemia in the Dog Heart. Circ. Res. 35, 702-712 (1974)

20. Ertl, G., F. Simm, J. Wichmann, M. Fuchs, W. Lochner: The dependence of coronary collateral bloodflow on regional vascular resistance. Pharmacological studies with glyceryl trinitrate, adenosine, and verapamil. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 308, 265-272 (1979)

21. Fam, W.M., M.McGregor: Effect of Nitroglycerin and Dipyridamol on Regional Coronary Resistance. Circ. Res. 22, 649-659 (1968)

22. Feigl, E.O.: Parasympathetic Control of Coronary Blood Flow in Dogs. Circ. Res. 25, 509-519 (1969)

23. Fuchs, M., G. Ertl, A. Falcke, M. Geiger, E.R. Müller-Buchholtz: Segmental metabolic responses of the canine coronary Circulation. Basis Res. Cardiol. 76, 421-425 (1981)

24. Fulton, W.F.M.: Arteriography, Microanatomy and Pathogenesis of obliterative coronary artery disease. In: The coronary arteries. Springfield, Charles C. Thomas, S.98 (1965)

25. Gellai, M., J.M. Norton, R. Detar: Evidence for Direct Control of Coronary Vascular Tone by Oxygen: Circ. Res. 32, 279-289 (1973)

26. Green, H.D.: Circulation. Physical principles. In: Medical physics (Glasser, O. ed.). Chicago, Year Book Publishers, Vol.1, p.208 (1961)

27. Gregg, D.E.: The coronary circulation in the unanesthetized dog. In: Coronary circulation and energetics of myocardium. p. 54-64, Basel-New York: Karger (1967)

28. Gregg, D.E.: Relationship Between Coronary Flow and Metabolic Changes. Cardiology, 56, 291-301 (1971/72)

29. Gurevich, M.I., S.A. Bershtein, I.R. Evdomikov: The Effect of Changes in Osmolarity and Conduction of Excitation in Vascular Smooth Muscles. In: Physiology of Smooth Muscle, ed. E. Bülbring, M.F. Shuba, Raven Press New York, 153-161 (1976)

30. Guyton, A.C., J.M. Ross, O. Carrier, J.R. Walker: Evidence for Tissue Oxygen Demand as the Major Factor Causing Autoregulation. Suppl.1 to Circ. Res., Vols 14 and 15, 60-68 (1964)

31. Hellstrand, P., B. Johansson, K. Norberg: Mechanical, electrical and biochemical effects of hypoxia and substrate removal of spontaneously active vascular smooth muscle. Acta Physiol. Scand. 100,69-83 (1977)

32. Hilton, R., F. Eichholtz: The influence of chemical factors on the coronary circulation. J. Physiol. 59, 413-425 (1924/25)

33. Hirche, Hj., W. Lochner, J. Scholtholt: Koronardurchblutung bei experimenteller Herzinsuffizienz. In: Herzinsuffizienz, Reindell, Keul, Doll, Stuttgart, Thieme, S.353-357 (1968)

34. Hood, W.B., Covelli, V.H., Abelmann, W.H., Norman, J.C. Persistence of contractile behaviour in acutely ischemi myocardium. Cariovasc. Res. 3, 249-260 (1969)

35. Iriuchijima, J., M. Kumada: Activity of single vagal fibres efferent to the heart. Jap. J. Physiol. 14, 479-487 (1964)

36. Johansson, B.: Determinants of vascular reactivity. Federation Proc. 33, 121-126 (1974)

37. Johansson, B.: Processes Involved in Vascular Smooth Muscle Contraction and Relaxation. Circ. Res. 43,1, 14-20 (1978)

38. Juhran, W., E.M. Voss, K. Dietmann, W. Schaumann: Pharmacological Effects on Coronary Reactive Hyperemia in Conscious Dogs. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. 269, 32-41 (1971)

39. Kelley, K.O., E.O. Feigl: Segmental - Receptor-Mediated Vasoconstriction in the Canine Coronary Circulation. Circ. Res. 43, 908-917 (1978)

40. Lochner, W.: Zum Mechanismus der Coronardilatation. In: Kreislaufmessungen, Vorträge des 4. Freiburger Colloquiums über Kreislaufmessungen. Werk-Verlag, München (1963)

41. Lochner, W.: Herz. In: Physiologie des Kreislaufs, Bd. 1 Redigiert von E. Bauereisen, Springer, Berlin Heidelberg, New York, 185-228 (1971)

42. Mathes, P., C. Cowan, S. Gudbjarnason: Storage and metabolism of norepinephrine after experimental myocardial infarction. Am. J. Physiol. 220 (1): 27-32 (1971)

43. Okinaka, S., M. Ikedo, K. Hashiba, J. Fujii, K. Kuramoto F. Terasawa, T. Ozawa, J. Kaneko, K. Murata: Pressoreflex arising from the left coronary artery. Jap. Circ. J. 27, 289-298 (1963)

44. Olsson, R.A., D.E.: Metabolic responses during myocardial reactive hyperemia in the unanesthetized dog. Am. J. Physiol. 208(2), 231-236 (1965)

45. Olsson, R.A.: Myocardial Reactive Hyperemia. Circ. Res. 37,3 263-270 (1975)

46. Pauly, T.J., W.C. Zarnstorff, Bittar, N.: Myocardial metabolic activity as a determinant of reactive hyperaemia responses in the dog heart. Cardiovasc. Res.7, 90-94 (1973)

47. Raff, W.K., F. Kosche, W. Lochner: Herzfrequenz und extravasale Komponente des Coronarwiderstandes. Pflügers Arch. 323, 241-249 (1971)

48. Raff, W.K., F. Kosche, W. Lochner: Extravascular Coronary Resistance and Its Relation to Microcirculation. Am. J. Physiol Vol. 29, 598-603 (1972)

49. Schaper, W.: The Collateral Circulation in the Canine Coronary System. Proefschrift, Louvain (1967)

50. Schaper, W.: The collateral circulation of the heart. Amsterdam, London, North-Holland Publishing Company New York, American Elsevier Publishing Co.Inc. (1971)

51. Schnaar, R.L., H.V. Sparks: Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, $NaNO_2$, and adenosin Am. J. Physiol. 223, 223-228 (1972)

52. Scholtholt, J.: Extravaskulärer Widerstand und Koronardurchblutung. In: Jahrbuch der Universität Düsseldorf 1969/70. Triltsch Verlag Düsseldorf, S.233-242 (1969)

53. Schulz, F.W., W.K. Raff, U. Meyer, W. Lochner: Messung der Kollateraldurchblutung am Hundeherzen mit Hilfe der selektiven Embolisierung eines Coronargefäßes. Pflügers Arch. 341, 243-256 (1973)

54. Schwartz, J.S., P.F. Carlyle, J.N. Cohn: Effect of Dilation of the Distal Coronary Bed on Flow and resistance in Severely Stenotic Coronary Arteries in the Dog. Am. J. Physiol. 43, 219-224 (1979)

55. Simm, F., G. Ertl, W. Lochner: Physical basis of measuring regional coronary vascular resistances (abstr.) Pflügers Arch. Suppl. to 382, R1, (1979)

56. Somlyo, A.V., A.P. Somlyo: Electromechanical and Pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther. 159, 129-145 (1968)

57. Sugishita, Y., M. Kakihana, S. Murao: Decreased reactive hyperemia after coronary perfusion with nonoxygenated solution. Am. J. Physiol. 234(5) 625-628 (1978)

58. Tiedt, N.: The regulation of coronary blood flow by baroreceptors in the coronary veins. Sudan. Med. J.10, 31-39 (1972)

59. Tiedt, N., A. Religa: Vagal control of coronary blood flow in dogs. Basic Res. Cardiol. 74, 267-276 (1979)

60. Wichmann, J., W. Lochner, R. Löser, H.P. Diemer: The pressure-resistance relationships of regional resistances within the coronary circulation and the steal phenomenon. Basic Res. Cardiol. 73, 607-617 (1978)

61. Winbury, M.M., B.B. Howe, M.A. Hefner: Effect on nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels: an hypothesis for the mechanism of action of nitrates. J. Pharmacol. Exp. Ther. 168,1, 70-95 (1969)

62. Wyatt, M.L., J.S. Forrester, P.L. da Lur, G.A. Diamond, R. Chagrasulis, H.J.C. Swasi: Functional abnormalities in nonoccluded regions of myocardium after experimental coronary occlusion. Am. J. Cardiol. 37, 366-372 (1976)

63. Zuberbuhler, R.C., D.F. Bohr: Response of coronary smooth muscle to catecholamines. Circ. Res. 16, 431-440 (1965)

Herrn Prof. W. Lochner † möchte ich herzlich danken.
Er hat mir das behandelte Thema überlassen.
Ohne sein Entgegenkommen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. E.R. Müller-Ruchholtz † danke ich für die Betreuung der vorliegenden Arbeit nach dem Ableben von Herrn Prof. W. Lochner.

Herrn Prof. V. Thämer danke ich für die Übernahme des Referates nach dem Ableben von Herrn Prof. E.R. Müller-Ruchholtz.

Herrn Dr. med. G. Ertl, Herrn Dr. med. M. Fuchs und Herrn Dr. med. G. Heusch danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Widmung

Diese Arbeit widme ich in Dankbarkeit meinen lieben Eltern.

LEBENSLAUF

Am 14. 2. 1951 wurde ich als Sohn der Eheleute Carl-Wolfram Falcke und Marianne Falcke, geb. Zenke in Leipzig geboren.
Nach vierjähriger Volksschulzeit, zunächst in Leipzig, seit 1958 in Düsseldorf, besuchte ich das humanistische Humboldt-Gymnasium in Düsseldorf, wo ich 1970 meine Reifeprüfung ablegte. Im selben Jahr begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig- Universität in Gießen.
Von 1972 bis 1973 studierte ich an der Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn und an der Staatlichen Kunstakademie in Düsseldorf Kunstgeschichte und Freie Kunst.
Von 1973 bis 1976 studierte ich Philosophie an der Universität Düsseldorf und arbeitete gleichzeitig als Krankenpfleger in Düsseldorfer Krankenhäusern.
Von 1976 bis 1982 studierte ich Medizin an der Universität Düsseldorf, wo ich im April 1982 die ärztliche Prüfung bestand.
Am 13. 5. 1982 erhielt ich die Approbation als Arzt.
Ich beabsichtige mich nach entsprechender Vorbereitung als Landarzt niederzulassen.